UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1946 N° 10

LE SYNDROME DE PIERRE MAURIAC

hépatomégalie et infantilisme dans le diabète juvénile

THESE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le 23 février 1946

PAR

ANTONIO FERLY

MEMBRES DU JURY

MM.	SENDRAIL	*Président.*
	ROQUES	*Assesseurs.*
	GARIPUY	
	LASSERRE	
	GÉRAUD	*Suppléant.*

TOULOUSE
Imprimerie ROUCARIÈS
1 bis, rue du Puits-Vert

1946

FERLY (Antonio). —

Le syndrome de Pierre MAURIAC, hépatomégalie et infantilisme dans le diabète juvénile.

Toulouse, imp. Roucariès, 1946, in-8° (56 pages).

(*Thèse Médecine Toulouse*, 1946, n° 10.)

FERLY (Antonio). —

Le syndrome de Pierre MAURIAC, hépatomégalie et infantilisme dans le diabète juvénile.

Toulouse, imp. Roucariès, 1946, in-8° (56 pages).

(*Thèse Médecine Toulouse*, 1946, n° 10.)

FERLY (Antonio). —

Le syndrome de Pierre MAURIAC, hépatomégalie et infantilisme dans le diabète juvénile.

Toulouse, imp. Roucariès, 1946, in-8° (56 pages).

(*Thèse Médecine Toulouse*, 1946, n° 10.)

Le syndrome de Pierre Mauriac
Hépatomégalie et Infantilisme
dans le diabète Juvénile

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1946 N° 10

LE SYNDROME DE PIERRE MAURIAC

hépatomégalie et infantilisme dans le diabète juvénile

THESE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le 23 février 1946

PAR

ANTONIO FERLY

MEMBRES DU JURY

MM.	SENDRAIL	*Président.*
	ROQUES	*Assesseurs.*
	GARIPUY	
	LASSERRE	
	GÉRAUD	*Suppléant.*

TOULOUSE
Imprimerie ROUCARIÈS
1 bis, rue du Puits-Vert

1946

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

DOYEN	MM. CALVET.
ASSESSEUR	SOULA.
Doyen honoraire	BARDIER.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ESCAT.	MM. RISPAL.	MM. MOOG
LAFFORGUE	MERIEL	RIBAUT.
ARGAUD.	CAUBET	MAURIN.

PROFESSEURS

Anatomie	MM. CLERMONT
	TAPIE (J.).
Clinique médicale	ROQUES.
Clinique chirurgicale infantile et orthopedie	BOULARAN.
Clinique chirurgicale et gynécologique	LEFEBVRE.
Clinique médicale infantile et puériculture	SOREL.
Clinique de neurologie et de psychiatrie	RISER.
Clinique ophtalmologique	CALMETTES.
Physique biologique et médicale	BUGNARD.
Chimie et Toxicologie	BRUSTIER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	MERIEL (P.).
Pharmacie	CAUJOLLE.
Matière médicale	VINCENT
Clinique obstétricale	GARIPUY.
Physiologie	SOULA.
Clinique chirurgicale et du Cancer	DUCUING.
Clinique des maladies des voies urinaires	FABRE (P.).
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	NANTA.
Pathologie générale et médecine expérimentale	SENDRAIL.
Histoire naturelle	DELAS.
Médecine légale et Déontologie	MOREL (L.).
Bactériologie, hygiène, médecine sociale	ANDRIEU.
Anatomie pathologique	N...
Oto-rhino-laryngologie	CALVET.

COURS COMPLÉMENTAIRES

Cours d'obstétrique aux élèves sage-femmes	MM. GARIPUY.
Cours d'anatomie physiologique et pathologie élémentaire aux élèves sage-femmes	GUILHEM.
Chimie pathologique	VALDIGUIE (P.).
Chimie biologique	VALDIGUIE (P.)
Chimie minérale	BLANC.
Stomatologie	CADENAT.
Physique pharmaceutique	BUGNARD.
Dermatologie et Syphiligraphie	N...
Législation pharmaceutique	BOUISSET.
Microbiologie	BOUISSET.
Clinique de la Tuberculose	MOREL (L.).
Anatomie	THOMAS.
	LAZORTHES.
Botanique et Cryptogamie	Mme DULUCQ-MATHOU.
Chimie analytique	MM. BLANC.
Médecine expérimentale	GERAUD.
Pathologie chirurgicale	GRIMOUD.
Hydrologie et géologie	ASTRE.
Médecine opératoire	DIEULAFE.
Anatomie médico-chirurgicale	THOMAS.
Pharmacodynamie	BUGNARD.
Thérapeutique	LASSERRE.
Pharmacie galénique	N...
Médecine du travail	BOUNHOURE.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

AGRÉGÉS EN EXERCICE

Histologie	MM. BIMES, *ch. de f.*
Pysiologie	BAISSET.
	PLANQUES.
Médecine	DARNAUD, *ch. de f.*
	GERAUD, *ch. de f.*
	GADRAT, *ch. de f.*
	LASSERRE, *ch. de f.*
	BOUHOURE, *ch. de f.*
Anatomie	LAZORTHES, *ch. de f.*
	GRIMOUD, *ch. de f.*
Chirurgie	VIRENQUE.
	DIEULAFE, *Ch. de f.*
	RIEUNAU, *ch. de f.*
Obstétrique	GUILHEM.
Physique médicale	MARQUES, *ch. de f.*
Chimie	VALDIGUIE (P) *Ch. de f.*
Pharmacie	BLANC, *ch. de f.*
Secrétaire de la Faculté	M. DUCROS.

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats
(Délibération en date du 12 mai 1891)

A LA MEMOIRE DE MON PERE

ET DE MA SŒUR ANNE

A MA MERE

A qui je dois tout. Faible témoignage de mon amour filial.

A MA FEMME

Gage d'amitié et d'amour.

A MA SŒUR ET A MES FRERES

Dont le dévouement et les sacrifices m'ont permis de reprendre mes études après de longues années d'interruption ; toute l'expression de ma profonde affection et de mon dévouement.

A MA BELLE-SŒUR ANNE

Qui n'a cessé de me conseiller et de m'encourager pendant les années que j'ai vécu près d'elle. Toute ma gratitude.

A MES BEAUX-PARENTS

A TOUS MES PARENTS

A MES AMIS

A MON PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR M. SENDRAIL

Agrégé de l'Université
Professeur de Médecine Expérimentale,
et de Pathologie générale

Qui nous a toujours accueilli avec bienveillance, et a bien voulu nous inspirer le sujet de cette thèse. Toute notre gratitude et toute notre reconnaissance.

A MON JURY DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR ROQUES

Professeur de clinique médicale
Officier de la Légion d'honneur

MONSIEUR LE PROFESSEUR GARIPUY

Professeur de Clinique Obstétricale
Chevalier de la Légion d'Honneur

MONSIEUR LE DOCTEUR LASSERRE

Chargé de cours à la Faculté

MONSIEUR LE DOCTEUR GERAUD

Chargé de cours à la Faculté

A TOUS MES MAITRES

DE FACULTE ET DE CLINIQUE

Avant-propos

Durant les cinq dernières années écouleés, si nous avons connu des privations morales et matérielles dont nos camarades métropolitains ne sauraient se faire une idée, nous avons eu la grande joie de trouver, auprès de l'Université de Toulouse, le plus grand appui.

Tant en notre nom personnel qu'en celui de tous nos amis et camarades coloniaux qui ont vécu ces années pénibles brusquement précipitées sur nous, par les malheurs de la France ; nous ne saurions manquer au devoir d'exprimer ici toute notre reconnaissance à l'Université de Toulouse en la personne de M. le Professeur Faucher, Doyen de la Faculté des Lettres et Président de l'association d'aide aux étudiants de la France d'Outre-Mer, de M. le Recteur Dottin, de M. le Doyen honoraire Deltheil, de MM. les Professeurs Garipuy et Caujolle, auprès de qui nous avons toujours trouvé une sollicitude quasi-paternelle.

Nous remercions également tous ceux de nos Maîtres de Faculté et d'Hôpital, qui se sont penchés sur nous avec sollicitude. Qu'ils trouvent ici l'expression de notre profonde reconnaissance.

Introduction

L'étude de la triple association : diabète, hépatomégalie, infantilisme, tire son principal intérêt des problèmes qu'elle pose au point de vue pathogénique, étiologique et thérapeutique.

Depuis longtemps, les cliniciens ont signalé les manifestations hépatiques et génito-sexuelles qui accompagnent le diabète sucré. En ce qui concerne l'hépatomégalie, un grand nombre d'auteurs ont fait jouer au foie le rôle principal dans la réalisation du diabète sucré, dans la période qui précède les expériences de Mering, et Minkowski (1889), antérieurement à la découverte de l'insuline par Best et Banting en 1922. La découverte de l'hormone pancréatique vint montrer le rôle primordial des lésions pancréatiques dans la réalisation du diabète sucré.

Quant aux manifestations génito-sexuelles qui émaillent l'histoire du diabète, elles n'ont pas moins attiré l'attention des cliniciens. Certains auteurs et en particulier M. Labbé, y ont attaché une grande importance. A vrai dire, il s'agissait surtout d'un syndrome d'infantilisme réversif, avec hépatomégalie considérable qu'on voit survenir le plus souvent au cours du daibète bronzé chez l'adulte.

Le syndrome que nous nous proposons d'étudier brièvement au point de vue clinique et pathogénique a été isolé pour la première fois par M. P. Mauriac, de

Bordeaux (1930). Il est caractérisé par une hépatomégalie survenant chez un jeune diabétique, accompagnée de troubles de la croissance et du métabolisme des glucides. Hépatomégalie d'abord progressive, puis fixée, avec circulation collatérale. La rate n'est pas touchée mais il existe un trouble dans la répartition des graisses de réserve, donnant une infiltration des fesses et du visage qui prend l'aspect lunaire. A ces signes, viennent s'ajouter des troubles somatiques réalisant l'infantilonanisme.

Notre Maître, M. le Professeur M. Sendrail, qui a bien voulu nous inspirer le sujet de cette thèse a, avec son collaborateur, M. le Docteur André Bazex, étudié la question du point de vue clinique et pathogénique et en a rapporté une belle observation (*Paris Médical*, N° 26, décembre 1944) que nous rapporterons plus loin.

Dans cette étude, après avoir passé en revue les quelques données cliniques, nous envisagerons la délicate question de pathogénie et les actes thérapeutiques qu'elle peut entraîner.

PREMIERE PARTIE

CHAPITRE PREMIER

Hépatomégalie

Historique

Les rapports du foie et du diabète est une des questions les plus débattues et aussi les plus controversées des études anatomo-cliniques. Nous ne saurions suivre pas à pas l'évolution de toutes les théories et conception qui se sont opposées jusqu'à nos jours. Dans l'ensemble, nous pouvons distinguer deux époques : la première, faisant suite à l'expérience princeps de Claude Bernard sur la fonction glycogénique du foie ; la deuxième, faisant suite à la découverte de l'insuline par Best et Banting (1922).

Pendant la première période, la majorité des auteurs font jouer au foie le rôle primordial dans la pathogénie du diabète : c'est la théorie du diabète d'origine hépatique de Claude Bernard, de Glenard, de Triboulet. D'autres auteurs, Jacoud, Bouchard, Hanot et Chauffard sans trop insister sur la pathogénie, signalaient la fréquence des gros foies chez les diabétiques.

A la deuxième période, correspond la théorie du diabète pancréatique. Nous n'avons pas à insister ici sur ces faits. Signalons seulement que ce sont les travaux de Lanceraux, de Mering et Minkowski qui préparèrent la venue de la découverte de l'insuline.

Etude clinique de l'Hépatomégalie

L'exploration physique du foie, montre qu'au point de vue clinique, tout une série d'affections (abcès, cancer, kystes hydatiques) peuvent s'accompagner de gros foie. Nous n'envisagerons ici l'hépatomégalie que dans ses rapports avec un trouble du métabolisme des glucides.

Pour mettre en relief le rapport de l'hépatomégalie et du diabète, il y aurait lieu d'étudier d'une part, le métabolisme des glucides chez un hépatique non diabétique ; d'autre part, ce que devient cette fonction hétique chez le diabétique.

Troubles de la glucorégulation chez les hépatiques.

Pour les déceler ou les mettre en évidence, le clinicien dispose de plusieurs épreuves :

a) Epreuve de la glucosurie provoquée de Colrat ;

b) Epreuve de la galactosurie provoquée (Bauer) ;

c) Epreuve de la lévulosémie ;

d) Test de la tolérance à l'insuline de M. le Professeur M. Sendrail ;

e) Epreuve de l'hyperglycémie provoquée.

Rappels physiologiques.

On sait que normalement, quand il n'est pas fait un usage abusif de sucre au cours de l'alimentation, l'organisme de l'homme sain retient le sucre ingéré et

celui-ci, n'apparaît pas dans les urines. Chez l'homme sain aussi, l'association foie-pancréas joue pour maintenir la teneur en sucre du sang aux environs de un gramme par litre. Ce chiffre marquant la glycémie normale.

Epreuve de la glucosurie provoquée.

Principe. — Il consiste à faire prendre à un sujet à jeûn, 150 grammes de glucose pur dans 300 grammes d'eau environ. Les urines sont analysées d'heure en heure. Chez le sujet sain, le sucre n'apparaît pas dans les urines. Cette épreuve qui ne tient pas compte du seuil rénal d'élimination est fort discutée par un grand nombre d'auteurs.

Epreuve de la galactosurie et de la lévulosémie.

Ces épreuves aussi discutées que celle de la glucosurie provoquée, sont plus longues et d'une réalisation plus difficile. Nous ne les exposerons pas.

Test de tolérance à l'insuline de M. Sendrail.

Il consiste à faire chez un sujet à jeûn et au repos, une demi-unité d'insuline par kilogramme et à pratiquer de demi-heure en demi-heure, des prélèvements sur lesquels on évalue le taux du glucose.

Epreuve de l'hyperglycémie provoquée.

C'est la plus fidèle et la plus utile de toutes celles qui permettent d'explorer la fonction hépatique. Il existe plusieurs techniques dont la plus employée est celle de M. Labbé et Fl. Nepveux qui mesure « l'aire du triangle de la glycémie ». « Le sujet absorbe 50 grs de glucose pur dans 100 grammes d'eau. La glycémie est dosée à partir de ce moment de demi-heure en demi-heure pendant trois ou cinq heures. En même temps,

on recherche le glucose dans l'urine. Les taux notés au-dessus du taux initial sont inscrits sur un papier quadrillé à un centimètre ; les grammes de sucre étant portés en abscisses et les heures en ordonnées, à raison de un centimètre par gramme et par heure. On obtient ainsi un triangle dont l'aire mesurée en centimètres carrés indique la réaction hyperglycémique. Chez un sujet normal, l'aire du triangle de glycémie est de 0,2 à 0,4. »

Etudiant les troubles de la glyco-régulation chez les hépatiques par l'épreuve de l'hyperglycémie provoquée chez des sujets à jeûn, M. Labbé a montré la constance de ces troubles. (*Soc. Méd. des Hôpitaux*, février 1929). « Sur 74 cas qu'il étudie, il a trouvé 26 fois une glycémie supérieure à la normale soit 39 % des cas. La réaction d'hyperglycémie a été trouvée exagérée 67 fois sur 74. Dans le plus grand nombre des cas, 70 %, l'aire de la réaction était comprise entre le chiffre 0,50 à 1,50 », et le professeur Labbé dans la thèse de son élève Silvio (thèse médicale de Paris, 1935) concluait : En présence de nombre de glucosuries, se pose le problème suivant : s'agit-il d'un petit diabète avec troubles hépatiques ou bien plutôt d'une affection hépatique de la glucorégulation ?

L'épreuve d'hyperglycémie tranche la question. L'aire du triangle d'hyperglycémie est-elle supérieure à 2 ? Nous concluons en faveur du diabète. Est-elle comprise entre 0,50 et 1,50 ? Nous concluons en faveur d'un trouble glycorégulateur d'origine hépatique. Mais la clinique nous enseigne que diabète et hépatomégalie ne sont pas toujours associés. Le plus souvent, le diabète ne s'accompagne pas d'hépatomégalie. Inversement, tous les gros foies ne sont pas accompagnés de diabète.

Quelles lésions hépatiques rencontre-t-on chez le diabétique ?

Lésions hépatiques des diabétiques.

Etudiant les rapports du foie et du diabète, le professeur Gilbert distinguait : Le diabète par anhépathie et le diabète par hyperhépathie. Se basant sur les données des investigations de l'anatomie pathologique, il faisait remarquer qu'en dépit de signes physiques différents, dans ces deux variétés de diabète, la souffrance du foie se traduisait par les mêmes lésions microscopiques : une surcharge graisseuse des cellules hépatiques.

Pour Dieulafoy, au point de vue anatomique, les gros foies des diabétiques comportent deux variétés. Dans un premier groupe, il s'agit de foies volumineux sans cirrhose, dans un second groupe, il s'agit de foies volumineux avec cirrhose et parfois avec ascite.

Marcel Labbé distingue :

a) La congestion hépatique des suralimentés.

b) Le diabète sans dénutrition des suralimentés avec gros foie.

c) Les cirrhoses hépato-pancréatiques avec diabète grave.

Nous envisagerons la question strictement au point de vue anatomo-clinique et nous distinguerons chez les diabétiques :

1° Une hypertrophie simple du foie.

2° Une hypertrophie avec cirrhose du foie.

I. — *Hypertrophie simple du foie*

Cette mode d'hypertrophie est caractérisée par un foie augmenté de volume, de consistance ferme et dure, mais indolore. Cette hépatomégalie résiste au repos et à la thérapeutique usuelle. Dans ce groupe, nous

classerons l'hépatomégalie du syndrôme de M. P. Mauriac ; et nous la distinguerons de toute une série d'affections où l'on retrouve un gros foie associé à un trouble du métabolisme des glucides.

1° *Hépatomégalies des enfants obèses :*

Elle est quelquefois héréditaire, toujours familiale, elle survient sur un terrain spécial, dans une atmosphère particulière. Elle est sensible à la thérapeutique dans la mesure où elle modifie le terrain.

2° *Hépatomégalie d'origine congénitale :*

Elle est précoce, apparaît 2-3 mois après la naissance et ne relève d'aucune infection.

3° *Hépatomégalie de la maladie glycogénique du foie ou maladie de Von Gierke.*

4° *Hépatomégalie de la maladie de Gaucher et de Niemap Pick :*

Elle s'accompagne de splénomégalie et de troubles nerveux et comporte surtout des troubles du métabolisme des lipides.

II. — *Hypertrophie du foie avec cirrhose*

L'hypertrophie avec cirrhose ne présente pas d'intérêt pour nous au cours de cette étude. L'on ne saurait cependant mieux caractériser ses lésions au cours du diabète qu'en citant ce passage de M. Labbé « chez les diabétiques atteints de cirrhose du type hypertrophique, le foie est nettement augmenté de volume, débordant le rebord costal droit sur une hauteur de 2 à 8 travers de doigts. Parfois même, le bord inférieur descend au-dessous de la ligne ombilicale. La rate apparaît peu augmentée de volume ; exceptionnellement

palpable, seulement percutable ; la circulation veineuse collatérale est développée dans la région sus-ombilicale traduisant une déviation du courant sanguin par anastomoses-portocaves supérieures. »

CHAPITRE II

Infantilisme

L'infantilisme constitue un des principaux troubles en rapport avec le développement de la vie sexuelle. Il est caractérisé par la persistance des caractères de l'enfance après l'âge normal de la puberté.

L'étude clinique du diabète juvénile, montre que les manifestations génitales qui l'accompagnent sont plus variées dans leurs expressions qu'au cours du diabète de l'adulte. Deux raisons dominantes répondent à cette différence de symptomatologie.

1° L'établissement du diabète à des stades plus ou moins éloignés de la croissance.

2° L'institution d'un traitement insulinique permettant de suppléer en partie la déficience pancréatique.

La question d'infantilisme dans le diabète juvénile a été l'objet d'étude de la part d'un grand nombre d'auteurs et de cliniciens. Nous citerons pour mémoire, les

noms de : Toubura, de Verda, Taylor, de Houssay, Byron et Browmwell, Apert et Nobecourt, Gibson et Fowler, le professeur Rathery, Marcel Labbé, etc...

Dans les lignes qui suivent, nous nous bornerons à faire une brève étude clinique de l'infantilisme.

1° Dans ses rapports avec le diabète.

2° Dans ses diverses formes cliniques.

Etude clinique de l'infantilisme diabétique

L'infantilisme diabétique qui nous préoccupe particulièrement dans cette étude, a fait l'objet de fréquentes observations. Il accompagne 75 % des cas de diabète juvénile selon une statistique de M. Labbé. Cet infantilisme est caractérisé par le fait qu'il s'établit après l'apparution du diabète, qu'il peut être réalisé même chez les adolescents dont le développement préalable avait été parfait. Chez ces derniers, l'évolution pubérale qui est toujours compromise est fonction de la précocité d'un traitement insulinique et de sa bonne posologie.

Quelques auteurs (Priesel et Wagner, Nobecourt), rattachent les manifestations de l'infantilisme chez le diabétique soit au trouble du métabolisme glucidique, soit au trouble de l'équilibre acide-base. D'autres, comme Gibson et Fowler, font jouer aux altérations endocriniennes : (antéhypophysaires ou pancréatiques), un rôle primordial dans la réalisation du syndrome. Pierre Mauriac met en relief la coïncidence du retard de développement avec l'apparition de l'hépatomégalie chez les enfants insulinisés.

Description clinique de l'infantilisme diabétique

Ce syndrome comprend des signes :

a) Morphologiques ;

b) Physiologiques ;

c) Psychiques.

Signes morphologiques :

Ils portent :

1° Sur le développement statural.

2° Sur les modifications des organes génitaux externes.

Données staturales :

Il s'agit de sujets dont la taille demeure réduite et le poids au-dessous de la moyenne. Souvent cependant il y a dissymétrie ; les membres sont anormalement allongés, les hanches, les fesses et le visage sont adipeux.

Dans notre observation III, le jeune André M..., âgé de 18 ans, pèse 31 kilos et mesure 1 m. 35 de taille. Le plus souvent, le sujet n'est pas frappé de nanisme vrai ; mais, celui-ci peut être réalisé.

Troubles génitaux :

Ils portent à la fois sur les caractères primaires et secondaires. Chez ces adolescents, il y a un défaut de développement de la verge et des testicules.

Le pénis reste gracile, de dimensions restreintes ; il ne subit pas de modification à l'âge où, normalement, s'accomplit la croissance.

A 14, 16, 17 ou même 18 ans, comme c'est le cas chez le jeune André M..., ces sujets ont une verge infantile. L'exploration des bourses montre des testicules petits, hauts situés, logés dans un scrotum peu développé. Peu ou pas de toison pubienne. Les poils axillaires sont peut développés.

Syndrome physiologique :

Vers l'âge de 13 à 17 ans où se fait normalement les transformations physiologiques, aucun changement ne se produit. La stature reste infantile. La voix qui do-

mine de sa note ces transformations ne mue pas. Chez la jeune fille, les règles n'apparaissent pas.

Syndrome psychique :

Le comportement affectif reste puéril ; l'appétit sexuel n'est pas éveillé, mais le niveau intellectuel n'est pas troublé.

Syndrome de l'infantilisme fruste

A côté du syndrome d'infantilisme complet, qui n'est que rarement rencontré dans l'intégrité de son tableau clinique au cours du diabète juvénile, il existe un syndrome d'infantilisme (à minima), qui s'apparente à la forme d'infantilisme réversif du diabétique adulte. C'est de nos jours surtout où le diabète de l'enfant est plus précocement reconnu et mieux traité par la thérapeutique insulinique, que se voit ces cas d'infantilisme chez le jeune diabétique. Ce qui frappe le plus souvent dans ces cas frustes, c'est que le complet développement des organes génitaux externes, qui est la règle, ne s'accompagne pas d'activité de la fonction physiologique.

Les fonctions génitales restent déficientes et ne s'accomplissent même pas sous forme de pollutions nocturnes. Ces jeunes malades ne font l'objet d'aucune préoccupation sexuelle.

Formes cliniques

Elles sont conditionnées pa l'importance du retard et l'âge auquel semble s'être arrêté le sujet dans son développement. Nous distinguerons avec les classiques :

a) L'infantilisme à morphologie de la première enfance, type Bourneville.

b) L'infantilisme à morphologie de la deuxième enfance, type Brissaud, appelé encore : infantilisme dys-

thyroïdien ou myxœdémateux (Mouriquand). Chez les sujets atteints de ce type d'infantilisme, le faciès est arrondi. Les organes génitaux rudimentaires. Les poils manquent. La voix ne mue pas. La peau est infiltrée. « L'apathie, la paresse, l'indifférence affective dominent les réactions mentales ». (M. Sendrail). Le métabolisme basal est diminué. Ces sujets sont particulièrement frileux.

c) L'infantilisme à morphologie de la troisième enfance ou adolescentisme de type Lorrain. Dans ce type, les sujets sont des enfants adultes ou des adultes restés enfants par la taille et les caractères sexuels. Ces infantiles, suivant l'expression de M. le Professeur Sendrail : « mêlent dans leur morphologie les caractères d'une adolescence maladive, et ceux d'une sénescence prématurée ». Chez eux, les poils manquent. Les organes génitaux sont peu développés. L'instinct sexuel n'est pas éveillé. La mue du larynx masculin ne s'accomplit pas. » Chez la jeune fille, les seins sont hypotrophiques, l'aménorrhée est de règle.

d) L'infantilisme réversif de Gandy. Il survient chez un adulte dont le développement avait été normal jusque là. Il s'apparente aux formes à prédominance hypogénitale de l'infantilisme thyroïdien.

Formes étio-pathogéniques

La diversité des formes cliniques d'infantilisme s'explique par la multiplicité et la variété des facteurs concourant au développement normal de l'individu. Le développement est sous la dépendance :

1° De facteurs extrinsèques : conditions nutritives, qualitatives et quantitatives.

2° De facteurs intrinsèques : les sécrétions internes, les conditions humorales, les influences nerveuses.

Nous adopterons ici la classification de M. le Professeur Marcel Sendrail dans son travail sur : « Infantilisme et retards de développement ». Travail qu'il a bien voulu mettre si généreusement à notre disposition. Nous distinguerons donc avec lui :

I. — Les infantilismes par troubles des conditions extrinsèques.

II. — Les infantilismes endocriniens.

III. — Les infantilismes dyscrasiques.

IV. — Les infantilismes névraxiques.

I. — *Infantilismes par troubles des conditions extrinsèques :*

Ce groupe comprend :

a) L'infantilisme par sous-alimentation globale.

b) Infantilisme par affections chroniques. Ces affections exerçant sur la croissance une action inhibitrice. Les principales sont :

La tuberculose (infantilisme type Lorrain) ; la syphilis héréditaire ; le paludisme ; les leishmanioses. Les imprégnations toxiques (alcoolisme, morphinisme), jouent un rôle analogue.

c) Infantilisme par troubles digestifs ou par défaut d'assimilation, auquel on peut rattacher l'infantilisme intestinal (type Herter).

d) Infantilisme par ration calorifique insuffisante et par carences alimentaires partielles, soit en amino-acides, soit en vitamines A et D, soit en liposolubles.

II. — *Infantilismes endocriniens :*

a) L'infantilisme thyroïdien type Brissaud. Il a été décrit par nous dans les formes cliniques.

b) L'infantilisme hypophysaire comprend les types cliniques les plus répandus. En clinique, l'insuffisance

anté-hypophysaire peut donner lieu à un tableau d'infantilisme à peu près pur dont la symptomatologie peut se résumer dans la description du type Lorrain.

c) L'infantilisme par atteinte primitive des gonades. Il est caractérisé par la dissociation entre le déficit génital très accentué et le développement statural qui se poursuit, au-delà de l'âge habituel de la puberté.

d) Intantilisme cortico-surrénal. Cette variété appelle des réserves. On ne connaît qu'un cas publié par Apert, mais l'auteur lui-même fait des réserves en l'absence d'examen nécropsique.

e) Infantilisme pancréatique. « On groupe dans ce cadre certains cas d'infantilisme, réversifs ou primitifs, observés au cours des cirrhoses bronzées avec hémato-chromatose diffuse, hépatopancréatique » (Althausen, M. Labbé, Boulin et Uhry, de Véricourt, etc...)

III. — *Infantilismes dyscrasiques :*

Dans ce groupe, nous comprendrons tous les retards de développement en rapport avec les altérations du milieu humoral.

a) L'infantilisme diabétique. Il a été étudié par nous dans un chapitre spécial.

b) Infantilisme du rhumatisme chronique. Il est en rapport avec une hypothyroïde (Hertoghe). Le type de cet infantilisme rhumatismal chronique est réalisé dans la maladie de Still. « C'est une polyarthrite chronique déformante, d'évolution incidieuse s'accompagnant d'adénopathies, de réactions hématologiques et réticulo-histiscytaires diverses ». (M. Sendrail).

c) L'infantilisme rénal. Constitue aujourd'hui un type bien défini, caractérisé par l'association : néphrite, rachitisme et nanisme. C'est habituellement pendant la période correspondant à la troisième enfance, entre

cinq et huit ans, que s'interrompt la croissance. L'état général reste longtemps floride. L'atteinte rénale toujours discrète peut rester longtemps latente. Certains auteurs (Sainton, Simonnet, L. Brouha), distinguent dans cette variété d'infantilisme, trois types cliniques : 1° Un type avec glycosurie décrit par Fauconi ; 2° un type avec adiposité (Apert) ; 3° Un type avec calcinose et présence de tophi-calciques.

Pour M. le Professeur Sendrail, l'atteinte rénale se traduit presque toujours par une rétention azotée et la mort survient du fait des progrès de l'urémie. D'autre part, il a établi en collaboration avec M. Bézy, que dans ces néphrites comportant une forte acidose, l'abaissement de la réserve alcaline est la règle. Ce déséquilibre acide-base entraînerait une perturbation dans le mécanisme de fixation et d'élimination du calcium. « Le nanisme rénal se présente donc comme une ostéo-dystrophie par acidose rénale. ». (M. Sendrail.)

d) Infantilisme splénique. On comprend sous ce titre un certain nombre de dystrophies liées à l'atteinte de la rate. Nié par certains auteurs pour qui la splénectomie ne s'accompagne que de troubles passagers rapidement compensés par les rates accessoires et l'hyperfonctionnement du tissu réticulo-endothélial (Goinard.) Dans son travail sur les troubles du développement en pahologie splénique, M. le Professeur Sendrail fait, avec ses collaborateurs (Jean Lasserre et O. Robin-Bourdon), une étude clinique de la question. Ces auteurs distinguent :

A. — Des syndromes hépatomégaliques avec infantilisme comprenant :

1° Les cirrhoses splénomégaliques avec infantilisme.

2° Maladie hémolitique et infantilisme.

B. — Des syndromes adéno-spléniques avec infantilisme dont le type le plus caractéristique est représenté par l'infantilisme Stillien : sujet grêle, réduit en taille et en volume, de développement génital toujours compromis, mais d'intelligence normale.

e) Syndromes spléniques purs avec infantilisme, comprenant :

1° Les splénomégalies parasitaires dont l'infantilisme palustre concrétise le type principal.

2° Les réticulo-endothélioses spléniques dont les maladies de Gaucher et Niemann-Pick en sont les types représentatifs.

3° Les anémies spléniques qui peuvent réaliser l'infantilisme du type Cooley.

IV. — *Infantilismes névraxiques* :

Ces infantilismes ne répondent pas à des types cliniques bien définis. Les troubles dystrophiques s'associent généralement à des troubles de la série cérébelleuse ou thalamo-striée et semblent liés à une insuffisance thyroïdienne.

Diagnostics

Le diagnostic positif se base sur les considérations, morphologiques, pondérales, staturales et psychiques. Chez les enfants, toujours recourir à la toise et à la balance, ne pas oublier d'explorer la morphologie génitale.

Le diagnostic des formes cliniques sera donné suivant notre étude par l'étape où s'est fixé le développement.

Le diagnostic étio-pathogénique se fera par l'exploration fonctionnelle des différents organes ou facteurs concourant au développement normal de l'individu.

En ce qui concerne l'infantilisme diabétique, c'est évidemment l'exploration du métabolisme glucidique qui apportera les éléments confirmatifs.

DEUXIEME PARTIE

Observations

Le syndrome décrit pour la première fois en 1930 par M. P. Mauriac met en relief l'association hépatomégalie et les troubles du développement au cours du diabète juvénile. Après avoir fait une brève étude clinique de l'hépatomégalie et de l'infantilonanisme, nous allons rapporter quelques observations destinées à illustrer cette étude. Et tout d'abord, on nous permettra de reporter l'observation princeps de M. P. Mauriac, telle qu'il l'a faite imprimer dans son traité diabète sucré (Questions controversées de clinique et pathogénie) Masson et Cie, Editions 1935.

OBSERVATION I

(Pierre MAURIAC)

Je fus appelé auprès de J. B., pour la première fois en janvier 1924. C'était une petite fille de 4 ans 1/2, venue à terme, n'ayant jamais été malade, ayant un frère et deux sœurs en bonne santé, bien constituée, de taille normale et chez laquelle on venait de découvrir une glycosurie importante.

C'était l'époque héroïque de l'insuline : le produit n'était pas industrialisé en France ; je fabriquai moi-même de l'insuline dans mon laboratoire avec l'aide du Dr Servantie, et aussitôt, l'enfant fut soumise aux piqures. Tout marcha bien pendant six mois. Puis, la petite malade présenta un état de sensibilisation tel que chaque piqure s'enflammait et suppurait ; en quinze jours, on dut lui ouvrir 18 abcès. Nous essayâmes en vain d'autres marques d'insuline ; les mêmes suppurations se produisaient ; l'enfant tomba dans le coma dont elle fut sauvée par les injections d'insuline Lily, seul produit qu'elle supporte encore aujourd'hui.

Le diabète évolue assez favorablement, on peut même diminuer les doses d'insuline, et il semble que la tolérance aux hydrates de carbone s'améliore par rapport à l'état initial. L'enfant contracte successivement la rougeole, la varicelle, la coqueluche : toutes ces maladies ont une évolution normale.

En mai 1929, la mère m'amène l'enfant parce qu'elle trouve que depuis quelque temps, sa croissance est arrêtée ; avec 40 unités d'insuline et un régime de 200 grs d'hydrates de carbone, la glycosurie n'est que de 15/20 grs; il n'y a pas d'acétone. Mais je suis frappé par l'aspect bouffi de la face, par le ballonnement du ventre, et par un foie qui dépasse de 4 travers de doigt les fausses côtes.

Dès cette époque, j'associe à la cure insulinique l'administration de Vitamine D., de l'extrait thyroïdien et de l'extrait pancréatique.

Je revois la malade un an après (juin 1930). Elle me semble moins bouffie, elle a grandi de trois centimètres ; mais son ventre est très gros ; une circulation collatérale très nette apparaît sous la peau ; enfin, le foie a encore grossi et atteint la ligne ombilicale. Le même traitement est prescrit, et j'y ajoute des frictions mercurielles sur la région hépatique.

Un mois plus tard (12 juillet 1930), je suis tout surpris de trouver le ventre moins gros ; la circulation collatérale a disparu, et le foie ne dépasse que de trois travers de doigt les fausses côtes. L'enfant se trouve plus à l'aise. Je crois à un succès thérapeutique : je prescris le même traitement en y ajoutant la Vitamine A.

En janvier 1931, je suis obligé de constater que le foie a grossi à nouveau jusqu'à l'ombilic, la circulation collatérale a réapparu ; le faciès a pris l'aspect en pleine lune ; la peau du ventre est infiltrée, épaissie; les fesses et cuisses présentent une adipose locale due aux piqûres d'insuline ; enfin, l'enfant n'a pas grandi d'un centimètre. Par ailleurs, elle se trouve bien, s'amuse, travaille, n'est pas essoufflée, et la glycosurie se maintient entre 15 et 35 grammes avec 40 unités d'insuline par jour.

Juillet 1931. — L'état général est meilleur ; à signaler simplement une crise d'hypoglycémie avec coma survenue le 20 juin.

L'enfant est moins bouffie ; il n'y a pas de circulation collatérale ; le foie ne dépasse les fausses côtes que de trois travers de doigt. Cependant, l'essoufflement arrive vite, et les jeux violents sont difficiles.

Novembre 1931. — La petite malade a passé un excellent été ; (traitement ? insuline 40 unités, extrait pancréatique, extrait de foie, extrait thyroïdien, Vitamine D, en alternant ces médications.

Mais le foie est redevenu très gros et la circulation collatérale a réapparu. Je prescris en outre quelques frictions mercurielles qui se montrent sans aucun effet sur l'hépatomégalie que je vérifie quinze jours après.

Janvier 1932. — L'enfant est plus essoufflée, un peu violacée ; le foie est toujours énorme ; pas de splénomégalie. Le diabète est plus difficilement réductible (60 unités d'insuline pour 15 grammes de glycosurie).

Toute l'année 1932 se passe sans modification appréciable : le foie reste définitivement gros ; en décembre, l'enfant mesure 1 m. 35. En dehors de l'insuline, toute médication est interrompue.

Juillet 1933. — Le foie est gros ; la circulation collatérale moins développée ; il semble d'ailleurs qu'il y ait des variations dans l'importance du lacis veineux. On me signale qu'un jour, après une prise de sulfate de magnésie, l'enfant devint violacée et fut prise de suffocations. L'essoufflement est marqué quand elle court ou monte à bicyclette. La taille n'a guère varié : 1 m. 35 (13 ans 1/2). La glycosurie varie de 15 à 30 grs. Sueurs profuses après les piqûres d'insuline. Je prescris une médication de thyroxine et de vitamines A et D.

3 décembre 1933. — Rien à signaler sinon une diarrhée fréquente. L'enfant n'a pas grasdi ; elle pèse 37 kilos, est toujours bouffie et présente une infiltration marquée de la paroi abdominale.

7 août 1934. — La malade a passé un bon hiver. Un seul incident : le 3 août au matin, elle est prise de vomisse-

ments et de diarrhée ; peu à peu, elle devient violacée, étouffe. Le médecin appelé constate une température de 38° 4, un ventre très gros avec foie énorme ; devant l'intensité de la dyspnée, il met des ventouses scarifiées. La crise dure une heure puis s'apaise.

Le diabète s'est maintenu entre 10 et 20 grammes de sucre, avec 60 unités d'insuline par jour. L'enfant a grandi de 1 cm. 1/2 (1 m. 36 1/2) ; elle pèse toujours 37 kilos.

J'ai interprété la crise de suffocation présentée par la malade comme une poussée congestive du foie sous l'influence d'une intoxication digestive ; dans un abdomen déjà tendu par la masse hépatique, une augmentation de volume du foie a peut-être provoqué des troubles mécaniques circulatoires, déjà ébauchés à plusieurs reprises.

15 mars 1935. — L'enfant a un peu grandi (1 m. 38), elle pèse 40 kilos. Elle est de plus en plus bouffie, le cou engoncé dans les épaules. La glycosurie se maintient aux environs de 10 grs par jour avec deux fois trente unités d'insuline. Faciès légèrement cyanosé. Essoufflement facile. Foie très gros. Abdomen distendu. L'enfant a 15 ans et n'est pas réglée.

OBSERVATION II

(Pierre MAURIAC)

Gazette Hebd. des sciences médicales N° 26, 29 janvier 1930

S. de M..., cliente du Dr Cornet (de Pau) est traitée par l'insuline depuis 1926. Elle est âgée aujourd'hui de dix ans et est atteinte de diabète grave avec acétone.

Je vois cette enfant pour la première fois en juin 1926 : elle est maigre, a l'air souffreteux ; mais à l'examen clinique, ne dénote rien de particulier.

Je revois cette enfant en avril 1930 : elle a reçu tous les jours deux injections de 20 unités cliniques d'insuline. Je la trouve pâle, amaigrie et ce qui frappe d'emblée, c'est l'augmentation de volume de son ventre, qui est distendu, avec déplissement de l'ombilic, donnant l'illusion d'un ventre rachitique : le foie est très gros et descend jusqu'au dessus de l'ombilic, la circulation collatérale est à peine visible.

L'enfant est triste, mélancolique. Elle ne grandit pas, et a conservé son même poids depuis quatre ans.

OBSERVATION III

(Marcel SENDRAIL et André BAZEX

Le 8 décembre 1943, le jeune André M..., âgé de dix-huit ans, était amené en consultation à l'un de nous par son médecin, le Dr Benquet.

Enfant unique, petit-fils de tabétique, il se développa

normalement jusqu'à l'âge de huit ans. Alors apparut le diabète, d'emblée acidosique et qui, d'emblée, commanda l'institution de l'insulinothérapie. Le trouble du métabolisme glucidique a, depuis lors, été passablement corrigé et l'enfant n'a conservé que pendant de brèves périodes une glycosurie notable. Deux comas ont été observés à l'occasion de petits épisodes infectieux. La régulation glycémique tend à devenir de moins en moins stable, car, malgré la marge habituelle d'hyperglycémie, les accidents hypoglycémiques se multiplient.

A l'heure actuelle, le retard de développement est très accentué. Les données pondérale et staturale correspondent aux moyennes de la onzième année (poids : 31 kilogrammes ; taille : 1 m. 35). Aspect général de chétivité. Une infiltration adipeuse localisée du visage donne un faciès lunaire typique.

Syndrome complet d'infantilisme : testicules minuscules, en situation correcte ; ni toison pubienne, ni poils axillaires ; pas de duvet labial. Téguments et cheveux de caractère normal.

Le niveau intellectuel correspond approximativement à celui de l'âge réel ; le comportement affectif toutefois est franchement puéril.

Hépatomégalie considérable ; la masse hépatique déborde d'un travers de main le plastron costal. La rate est percutable. Circulation veineuse collatérale très apparente dans les flancs. Pas de signes d'ascite.

Erethisme cardiaque, sans lésion valvulaire ni trouble du rythme. Tension artérielle (Pachon) : maxima 15,5 ; minima, 10 ; indice oscillométrique, 6.

Pas de symptômes d'ordre neurologique. Réflexes tendineux, cutanés, pupillaires normaux. Selle turcique normale. Champ visuel normal.

A la date de l'examen, les caractéristiques du diabète étaient les suivantes : pour une ration en hydrocarbonés préformés de 130 grammes et une ration en insuline de 40 unités (inférieure à la ration optima en raison des circonstances), la glycosurie nycthéménale s'élevait à 78 grs ; glycémie, 2 gr. 25 ; pas d'excrétion cétonique.

Dans les derniers mois de 1943, a évolué un syndrome algique à prédominance vertébrale, lié à une décalcification osseuse généralisée. La calcémie est de 118 milligrammes. Phosphatases plasmatiques : 3 unités Bodansky.

Les autres recherches pratiquées en janvier 1944 ont fourni les résultats suivants :

Lipides du plasma (Daniel Vincent) :

Lipides et lipoïdes totaux	18 gr. 90	p. 1.000
Cholestérol total	3 gr. 75	»
Cholestérol libre	0 gr. 90	»
Lécithines	2 gr. 88	»

Acides gras (hormis ceux des lécithines)	12 gr. 27	»

Protides du plasma :

Urée	0 gr. 44	p. 1.000
Azote total	14 gr. 70	»
Azote non protéidique	0 gr. 58	»
Azote protéidique	14 gr. 12	»
Azote des globulines	6 gr. 58	»
Azote de la sérum-albumine	7 gr. 54	»
Protéides totaux	95 gr. 11	»
Globulines	45 gr. 73	»
Sérum-albumine	49 gr. 38	»
Rapport $\frac{\text{sérum-albumine}}{\text{globulines}}$	1, 08	

Réaction de Bordet-Wassermann : négative.

Métabolisme basal : 52 calories par mètre carré et par heure (élévation de 20 p. 100 si l'on rapporte à l'âge réel ; résultat normal si l'on rapporte à l'âge correspondant aux données pondéro-staturales).

Quotient respiratoire : 0,760.

OBSERVATION IV

(Observation inédite, Marcel SENDRAIL)

Enfant P..., du Sonal (Tarn), 16 ans.

Diabète apparu à l'âge de cinq ans. Depuis lors, insulinisation régulière, et correction en général satisfaisante du trouble glucidique, malgré quelques poussées acidosiques, surtout à l'occasion des infections pharyngées. Actuellement le malade est en équilibre avec une dose quotidienne de 50 unités en trois injections. La croissance s'est arrêtée il y a quatre ans et, depuis lors, le malade semble n'avoir fait aucun progrès.

En février 1945, il nous est adressé par le Dr Timoléon Gourdon.

Il mesure alors 1 m. 41 et pèse 42 kgs (moyennes d'un enfant de 13 ans).

Aspect général : gros ventre, adipose diffuse surtout accentuée néanmoins au niveau du visage (faciès lunaire). Téguments normaux. Cheveux abondants et souples. Corps thyroïde normal à la palpation. Les testicules sont en place, mais minuscules (haricots). Ni toison pubienne, ni poils axillaires, ni duvet labial. Puérilisme affectif, sans retard scolaire.

Foie volumineux, débordant de trois travers de doigt le rebord costal. Rate normale. Ni ascite, ni circulation collatérale.

Auscultation du cœur normale. Tension artérielle :

maxima, 11,5 ; minima, 7 ; indice oscillométrique, 2 (Pachon).

Réflexes tendineux, cutanés, iriens, normaux.

Un traitement par la thyroxine et les gonadotrophines sériques n'a donné aucun résultat.

En conclusion, syndrome de P. Mauriac typique, mais où les recherches plasmatiques n'ont pu être pratiquées.

OBSERVATION V

(Observation inédite, Marcel SENDRAIL)

Nicole M..., d'Agde (Hérault). Agée de 18 ans.

Père décédé il y a trois ans d'un coma diabétique.

Le diabète est apparu à 14 ans. L'enfant a présenté des comas à deux reprises. Elle est insulinisée constamment depuis 2 ans et demi. Elle reçoit 80 unités en trois injections quotidiennes pour une ration de 160 grammes de glucides. Sa glycosurie journalière oscille de 0 à 30 grs. Pas d'acétonurie.

Glycémie : de 1 gr 40 à 2 gr. 30, selon les examens. Réserve alcaline : 52 volume CO_2 %. Cholestérol total du plasma : 2 gr. 15.

L'enfant a été vue en janvier 1942, envoyée par le Dr Lévy de Béziers.

Taille, 1 m. 56 ; poids, 58 kgs.

Adipose diffuse accentuée.

Pas de signes morphologiques d'infantilisme : seins plutôt exubérants, bassin développé, toison pubienne, poils axillaires.

Corps thyroïde normal. Téguments et cheveux normaux.

Acrocyanose des membres inférieurs : genoux et zones supramalléolaires.

Aménorrhée primitive totale rebelle aux œstrogènes.

Foie très volumineux : dépasse d'un travers de main le rebord costal. Ebauche de circulation collatérale dans les flancs. Pas de splénomégalie, pas d'ascite.

Métabolisme basal diminué de 16 %.

On prescrit le traitement de (50 milligrammes de progestérone et 5 milligrammes d'œstradiol en 5 injections par mois) et de gonadotrophine choriale. Le résultat thérapeutique n'est pas connu.

En conclusion : Cas fruste où le retard pubéral se traduit uniquement par le défaut d'instauration des cycles, la morphologie étant normale, peut-être en raison de l'apparition relativement tardive du diabète. Hépatomégalie avec hypercholestérolémie.

TROISIEME PARTIE

Pathogénie

La triple association : diabète, hépatomégalie, infantilisme, est-elle composée de deux syndromes distincts sans interrelation ? Hépatomégalie et infantilisme ne seraient-ils pas liés au diabète par une cause ou des causes interpes, encore ignorées et mal connues de nous. Ne faut-il pas penser du syndrome de Pierre Mauriac ce que Marcel Labbé pensait déjà de l'association diabète et cirrhose hypertrophique du foie sans pigmentation quand il écrivait : « la cirrhose hypertrophique du foie sans pigmentation, est une cirrhose spéciale, liée au diabète, elle doit vraisemblablement relever de la même cause encore inconnue de nous qui conditionne le diabète ».

Pathogénie de l'hépatomégalie

Plus d'une solution ont été suggérées en ce qui concerne la génèse de l'hépatomégalie au cours du diabète juvénile.

Quelques auteurs : P. Mauriac, E. Aubertin, mettent en jeu la déficience du pancréas exocrine. Cependant, dès 1901, Dieulafoy rapportant à ses élèves les résultats d'autopsie de deux diabétiques qui présentaient une hépatomégalie considérable, signalait d'une part, la surcharge du foie en lipoïde, de l'autre, l'intégrité du pancréas externe. Il mettait ainsi en relief le rôle du foie dans le processus du diabète avec hépatomégalie, mais il n'en tira aucune conclusion pathogénique. Les travaux récents de M. Valdigué confirmèrent l'intégrité du pancréas externe chez les diabétiques atteints de gros foie. Cependant, pour soutenir l'hypothèse émise par E. Aubertin et par lui-même, P. Mauriac rapporte les récents travaux d'Aubertin, Lacoste et Castagniou.

Ces auteurs, opérant sur le chien, ont montré que la suppression expérimentale de la sécrétion externe du pancréas par ligature des canaux excréteurs, entraîne une dégénérescence hépatique centralobulaire absolument typique, et ils concluent : c'est la suppression de la sécrétion externe du pancréas qui est cause des lésions de la cellule hépatique. Mais comme le fait remarquer M. Sendrail et A. Bazex, les travaux d'Auber-

tin et de ses collaborateurs ne peuvent s'illustrer d'aucune observation clinique.

Pour M. Valdiguié, c'est la déficience du pancréas interne qui conditionne les lésions hépatiques. Etudiant le rôle des corps cétoniques et du glucose dans le diabète expérimental et humain, il constate chez les chiens dépancréatés, maintenus en survie par injections d'hormones pancréatiques et sacrifiés après brusque privation d'insuline : une dégénérescence complète des cellules hépatiques. P. Valdiguié conclue : « C'est la privation d'insuline ou l'insuffisance de son apport qui détermine incontestablement les lésions que quelques auteurs ont injustement attribuées à cette hormone ou au défaut de sécrétion externe pancréatique.

Se basant tant sur les observations de P. Mauriac que sur leurs observations personnelles, M. Sendrail et A. Bazex se plaçant au point de vue strictement clinique, recherchent l'explication du syndrome dans la notion de surcharge lipoïdique du foie.

Un fait cependant est venu attirer l'attention des chercheurs : l'adjonction de pancréas cru au régime d'un chien dépancréaté et correctement traité par l'insuline prolongeait la survie de l'animal. Partant de ce fait, les auteurs américains : R. Dragstedt, Van Prohaska et Harms, poursuivirent des travaux qui aboutirent, dès 1936, aux conclusions que nous pouvons schématiser ainsi :

1° L'administration du pancréas cru à des chiens dépancréatés et correctement traités par l'insuline permet la survie de ces chiens.

2° Elle évite l'infiltration graisseuse du foie de ces animaux.

3° L'effet salutaire obtenu par l'administration de

glande fraîche, est dû à une nouvelle sécrétion interne du pancréas : l'hormone lipocaïque.

Cette hormone alors non purifiée, était extraite sous forme d'extrait alcoolique.

Pour avoir un test d'activité du principe actif contenu dans l'extrait alcoolique, ces auteurs, dépancréataient plusieurs chiens qu'ils plaçaient à un régime étalon. Ils mesuraient journellement la quantité de sucre excrété par les urines et le besoin en insuline de ces animaux. Quatre à six semaines après, quand apparaissaient les signes clinique d'une dégénérescence graisseuse du foie : (diminution d'excrétion du glucose, baisse de la tolérance, perte d'appétit, diminution d'activité), ils pratiquaient une laparotomie ; examinaient le foie, et faisaient un prélèvement pour examen microscopique. Si l'examen des coupes révélait la stéatose du foie, les animaux étaient alors soumis au test d'épreuve de la lipocaïque, et traités par l'extrait alcoolique.

Le test était considéré comme positif si les animaux devenaient plus actifs, si l'appétit s'améliorait, si la tolérance à l'insuline revenait approximativement à ce qu'elle était immédiatement après la pancréatectomie.

Dès 1937, Mac Kay faisait remarquer que la lipocaïque pouvait empêcher la dégénérescence graisseuse chez des rats soumis au régime d'engraissement. Cependant, les travaux de Aylward - Holt (1937 - Best et Ridout (1938), attribuaient l'effet lipotrophique de l'extrait de pancréas sur le foie des rats, à sa teneur en choline et en protéine. Mais Dragstedt et ses collaborateurs montrent que l'effet lipotrophique de pancréas frais ou de ses préparations lipocaïques ne relevait pas de la choline. La notion d'hormone lipocaïque spécifique dont la privation entraîne la dégénérescence graisseuse du foie

était acquise. Les auteurs américains mirent au point un test de rétention colorée au Bromo-phtaléine pour mesurer l'activité de la lipocaïque.

Pour démontrer expérimentalement la valeur de la lipocaïcothérapie, Dragstedt et ses collaborateurs instituèrent le traitement à la lipocaïque chez des chiens dépancréatés et insulinés. Une laparotomie permettait de constater l'infilration graisseuse du foie et une biopsie de déterminer les lésions au point de vue microscopique. Les animaux recevaient quotidiennement une dose de lipocaïque. Leur état s'améliorait rapidement. Après un traitement de 4 à 5 semaines, on pratiquait une nouvelle laparotomie. L'inspection et l'examen microscopique des coupes prélevées par biopsie, montraient toujours un diminution considérable de l'infiltration graisseuse et souvent sa complète disparution. De plus l'amélioration fonctionnelle du foie était rigoureusement parallèle à celle des signes clinique : « l'augmentation de l'excrétion de glucose, plus grande tolérance à l'insuline, etc... »

Il ne restait plus aux auteurs qu'à transposer les résultats des expériences de Dragstedt et de ses collaborateurs sur le plan de la clinique ; c'est ce que firent en Amérique, avec succès semble-t-il, Radwin et Rosenberg et Grayzel.

Pathogénie de l'infantilisme

En ce qui concerne la pathogénie du syndrome infantilisme, il est classique d'incriminer : l'hypophyse antérieure, la thyroïde, les glandes génitales ; glandes qui semblent tenir plus particulièrement sous leurs dépendances, le développement morphologique et intellectuel de l'individu. En fait, les données de la physiologie expérimentale et de la clinique prouvent que ce sont ces glandes qui règlent plus spécialement la croissance de l'individu.

Depuis les expériences de Horsley qui réalisa pour la première fois en 1886 l'ablation de la glande hypophyse, il est classique de reproduire cette expérience et l'on sait que l'hypophysectomie réalise non seulement un arrêt général de la croissance mais encore, par les troubles fonctionnels qu'elle entraîne elle peut produire une adiposité comparable à celle qu'on retrouve dans le syndrome de P. Mauriac. De plus, l'hypophysectomie retentit sur toutes les autres glandes endocrines : thyroïdes, pancréas, surrénales, et surtout génitales qui sont sont atrophiées.

Quant aux signes cliniques d'hypofonctionnement de la glande hypophyse, ils se traduisent par un syndrome clinique individualisé sous le nom de Maladie de Simmonds et par tout un ensemble de syndromes (nanisme

hypophysaire, infantilisme, acromisnie) catalogués sous le nom de microsomies hypophysaires.

L'infantilisme thyroïdien ne saurait être invoqué dans le syndrome de P. Mauriac. Expérimentalement il peut être réalisé par thyroïdectomie. Sur des sujets jeunes, il se traduit alors par un ralentissement de la croissance, une myatrophie, le non développement des organes génitaux, une infiltration considérable de la peau et du tissu cellulaire sous-cutané, etc... Au point de vue psychique, tendance au sommeil, indifférence. Cliniquement, le syndrome d'infantilisme thyroïdien est toujours lié au myxœdème.

Le syndrome d'infantilisme testiculaire est facile à réaliser à partir des castrats. En fait, nous savons qu'expérimentalement, l'ablation des testicules provoquent un accroissement très marqué des îlots de Langherans, tandis que celle du pancréas amène une dégénérescence rapide du testicule chez le chien.

Dans le diabète sucré avec infantilisme, le pancréas est frappé précocement ; si la glande génitale ne dégénère pas, elle ne peut se développer et ne remplit pas ses fonctions. Les caractères sexuels ne se développent pas. Cette même interrelation entre pancréas et testicules expliquerait le syndrome d'infantilisme réversif du diabétique adulte. Suffit-elle à tout expliquer ? La fréquence des troubles de la croissance, associés à l'hépatomégalie dans le diabète juvénile devait amener les auteurs à chercher une cause commune aux deux syndromes ; d'autant que l'hépatomégalie et les troubles de la croissance s'établissent avec l'apparition du diabète.

M. P. Mauriac envisage la question sous l'angle d'une avitaminose A et, il se demande si les troubles de la

croissance constatés, ne sont pas dus à ce que le gros foie a perdu son pouvoir pexique pour la vitamine A ?

Marcel Labbé, Raoul Rolin, se basant sur les données expérimentales et cliniques font jouer aux troubles des sécrétions insulaires, le rôle primordial dans le déterminisme des troubles de la croissance.

Apert et Nobecourt distinguent en dehors de l'infantilisme hypophysaire, un infantilisme purement pancréatique.

M. le Professeur Marcel Sendrail avec MM. les docteurs Jean Lasserre et O. Robin-Bourdon, insistent sur le rôle que peut jouer la rate au cours du développement réalisant l'infantilisme. Ils rappellent le rôle de cet organe, non seulement dans le métabolisme du fer et du calcium, mais encore dans le chimisme du cholestérol et des lipides. Pour eux, c'est par l'intermédiaire de ces substances que la rate préside à l'édification tissulaire chez les jeunes et au renouvellement cellulaire chez l'adulte. Si les données de la physiologie expérimentale aboutissent à des résultats divers et font nier, par certains auteurs l'infantilisme splénique ; c'est que la rate faisant partie d'un système, son ablation est vite compensée par l'hyperfonctionnement des autres organes de ce système. Ils considèrent l'infantilisme splénique non comme une maladie d'organe, mais comme une maladie de système pouvant être réalisée chaque fois que se trouvent frappés simultanément tous les éléments de ce système.

Cependant, aucun auteur n'avait osé jusque-là attribuer l'infantilisme à la carence d'une hormone autre que l'insuline. La découverte de l'hormone de Dragstedt devait naturellement amener à envisager le rôle de la carence lipocaïque dans la réalisation du syndrome.

C'est ce qu'envisagent M. le Professeur Sendrail et le Docteur A. Bazex, qui voient dans l'hormone de Dragstedt, le vrai facteur langérhansien de croissance et de stimulation génitale. D'après ces auteurs, il suffit de se rappeler, d'une part, le rôle plastique des lipides ; de l'autre, les relations du métabolisme des stérols ou des lécithines avec les phénomènes du développement, pour comprendre que l'insuffisance lipocaïque peut intervenir par elle-même dans la génèse de l'infantilonanisme.

Conclusions

Nous avons étudié, sous le nom de syndrome de Pierre Mauriac, un complexe clinique, propre au diabète juvénile et caractérisé par : l'association d'une hépatomégalie et d'un infantilonanisme.

Le déterminisme de cette association nous a paru s'éclairer à la lumière des notions nouvelles sur l'hormone lipocaïque. Nous rappelons que le pancréas interne est capable de sécréter, outre l'hormone glycolytique isolée par Banting et Best, une hormone remarquable par son action spécifique sur le métabolisme des lipides (hormone lipocaïque de Dragstedt).

Administrée : per os, ou en injections sous-cutanées, cette hormone prévient ou fait rétrocéder la dégénérescence graisseuse du foie. Elle augmente la tolérance à l'insuline des sujets diabétiques. Expérimentalement, elle permet d'obtenir une survie indéterminée chez les chiens dépancréatés et traités à l'insuline.

L'insuffisance lipocaïque nous semble donc conditionner l'hypertrophie avec stéatose du foie observée chez les jeunes diabétiques longuement insulinisés. Il semble qu'on doive, en définitive, distinguer deux sortes d'hépatomégalies chez les diabétiques : 1° les hépatomégalies précoces insulinoprives ; 2° les hépatomégalies tardives lipocaïcoprives.

D'autre part, nous estimons, avec MM. Sendrail et Bazex, que l'infantilonanisme peut relever non seulement d'un trouble endocrinien et par exemple d'un défaut de fonctionnement synergique antéhypophyse pancréas, mais encore de la carence lipocaïque.

Vu :
Le Président de Thèse
M. SENDRAIL.

Vu :
Le Doyen,
J. CALVET

Vu et permis d'imprimer :
Toulouse, le 1er février 1946

Le Recteur de l'Université,
Paul DOTTIN.

Bibliographie

BIBLIOGRAPHIE

AUBERTIN (E.) — Rôle du foie dans la pathogénie du diabète, Nutrition, tome I, n° 1, 1931.

APERT et (NOBECOURT). — Diabète avec infantilisme.

DIEULAFOY. — Le foie des diabétiques. *Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu*, 1901-1902, p. 252. *Pathogénie interne*, tome IV, le diabète.

DUPERIE et MAUPETIT. — Hépatomégalie glycémique. *Soc. de Méd. et de chir. de Bordeaux* 26-7-1934

DRAGSTEDT. — Van Prohaska et Harms. *Amer. Journal of physiology*. T C X V II p. 166, septembre 1936.

DRAGSTEDT - GOODPATURE - VERMEULEN et DONOVAN. — *American Journal of physiology*, t. CXXXIV, p. 642, décembre 1938.

DRAGSTEDT - VERMEULEN and CLARK. — *Proc. Am. physiology Soc.* p. 48 et 63, avril 1939.

DRAGSTEDT. — *American Journal of Med. Association* t. CXIV n° 1, page 29, 1940.

GRAYBIEL and RADWIN. — *American Journal of Dis. of child*. t. LVI. p. 22, juillet 1938.

LABBÉ (M.) — Diabète bronzé et infantilisme tardif. *Société Médicale*, 13 mars 1931.

MAURIAC (P.) — Le diabète sucré. Questions controversées de pathogénie et de cliniques. *Gazette Médicale des Sciences Médicales de Bordeaux*, t. LI. n° 20. janvier 1930. *Paris Médical*, t. LXIII. N° 52. p. 525. 20 décembre 1934.

MOURIQUAND et WEILL. — *Précis de médecine infantile*, p. 219 à 231.

MORIS (SYLVIE). — Contribution à l'étude des rapports du foie et du diabète. *Thèse médicale de Paris*, 1935.

PARMENTIER et CHASROT. — Etude comparée du foie, du pancréas dans douze cas de diabète. *Soc. de Méd. des Hôpitaux*, 13 mai, 1900.

ROSENBERG. — *American Journal of digest. Dis.* t. V page 607. novembre 1938.

SAINTON (P.) - SIMONNET et BROUHA. — Endocrinologie clinique, thérapeutique et expérimentale. Masson et C^ie^, 1942.

SENDRAIL (M.) - LASSERRE (J.) et O. ROBIN-BOURDON. — Les troubles du developpement en pathologie solénique ; *Revue Médico-chirurgicale des maladies du foie*, extrait t. XIV, n° 2, 1939.

SENDRAIL (M.) — Infantilisme et retards du développement, *Feuillets médicaux*, Maloine, n° 52.

SENDRAIL et BAZEX (A.) — L'insuffisance lipocaïque du pancréas. Sa traduction clinique. Extrait du *Paris Médical*, numéro du 26 décembre 1944.

SENDRAIL (M.) - LYON (A.) et LASSERRE (J.) — Infantilisme splénique de type Cooley. *Bull. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, n° 19, page 902, 22 mais 1936.

SENDRAIL (M.) - LASSERRE (J.) — L'infantilisme splénique (*Archives de malad. des enfants*, t. XL, n° 8, page 489, août 1937).

TURIAF. — Diabète sucré et glandes sexuelles mâles. *Thèse Médicale de Paris*, 1938.

TRIBOULET. — Le foie des diabétiques. *Revue de médecine*, 1896.

VALDIGUIE. — Contribution à l'étude du métabolisme des corps cétoniques. *Thèse de Toulouse*, 1934.